Replik om mammografisk screening

Hur länge skall vi behöva vänta på att se effekt på dödligheten?

Vår artikel i Läkartidningen 8/99 har kommenterats i fyra inlägg av Nina Rehnqvist och medarbetare samt Kerstin Sandelin (nr 9/99), av Lars Erik Rutqvist (nr 10/99) och av László Tabár (nr 14/99). Nedan besvarar vi en del av deras synpunkter vad gäller bröstcancerns incidensökning, mortalitetstrend, »kontaminerad» statistik, observationstid, överlevnadsmått och placeboeffekt.

Såväl Rutqvist som Rehnqvist och medarbetare påpekar att incidensen av bröstcancer ökat de senaste 40 åren. De tycks inte skilja mellan ökad förekomst av sjukdomen och ökning av diagnosfrekvensen. Det är väl dokumenterat att diagnosfrekvensen ökar ca 30 procent under de sex första åren med mammografiscreening [1, 2]. Däremot är det oklart om de former av bröstcancer som är förenade med hög mortalitet har ökat.

Rutqvist hävdar att vi inte kan uppskatta mortaliteten i avsaknad av mammografiscreening. Som påpekas i artikeln har vi också gjort en striktare, men mindre lättbegriplig analys, än den vi valde att presentera i artikeln. Den visar mortaliteten i bröstcancer i de landsting som vid varje tidpunkt inte påbörjat mammografiscreening. Skillnaden mellan denna analys och den vi redovisat i artikeln i Läkartidningen 8/99 är liten. Det finns, inget trendbrott under 1990-talet som talar för en ökande mortalitet utan screening.

Rutqvist och Tabár påstår att vi inte tagit hänsyn till att majoriteten av dem som avlider i bröstcancer fått sin diagnos innan screeningen startat. I vår artikel klargörs emellertid att vi beräknat reduktionen av antalet döda i Kopparberg/Östergötland-studien och extrapolerat den till den population vi studerar, precis på samma sätt som Socialstyrelsen gjort i sina analyser [4]. Den kumulerade reduktionen förväntas bli 11 procent (739/6 768), medan den observerade är 0,8 procent (55/6 768). Det har vid upprepade tillfällen sagts och skrivits att reduktionen borde vara 200–300 per år redan efter tio års mammografiscreening [5].

Varför syns inte en någon sådan minskning i SCBs årsstatistik? Det förtjänar påpekas att mammografiscreening pågått i Gävleborgs läns landsting sedan 1969 och att det fram till 1996 inte synts någon minskning av mortaliteten i bröstcancer i åldrarna 50–78 år enligt SCBs årsstatistik.

Tabár påstår att vi överskattat uppföljningstiden, men vi har satt tidpunkten 0 i vår uppföljningsstudie till ett år efter det att inbjudan till mammografihälsokontroll gått ut i respektive landsting. Rikstrendberäkningen inkluderar sålunda inte detta första år av screeningprogrammet. Vidare är vår studie, vilket framgår av artikeln, baserad på årsvis statistik i respektive landsting, precis så som Tabár efterfrågar.

I sin diskussion om genomslaget av mammografin vid längre tids uppföljning gör Rehnqvist och medarbetare en felaktig tolkning av de svenska kliniska prövningarna. Det är inte så att skillnaden i dödlighet ökar successivt i den svenska metaanalysen. Tvärtom är det så att den tidigt iakttagna skillnaden i mortalitet kvarstår oförändrad. Gapet mellan kumulerat antal döda ökar rätlinjigt de första 10–12 åren, vilket inte skall förväxlas med en ökad skillnad i mortalitet.

Rutqvist anger att det långa naturalförloppet för utvecklingen av bröstcancer innebär att våra »alltför grova och oprecisa» beräkningar inte skulle kunna påvisa effekten av mammografiscreening. Hur länge skall man då vänta på att en säker effekt av screeningen på dödligheten skall kunna påvisas?

Missvisande analys av tioårsöverlevnaden

Rehnqvist och medarbetare redovisar i Läkartidningen 9/99 en analys av tioårsöverlevnaden för dem som diagnostiserats 1976–1989. Analysen är missvisande eftersom de relaterar överlevnaden till diagnosfrekvensen, som ju är otvetydigt påverkad av mammografiscreeningen i sig. Som nämnts ligger ökningen av diagnosfrekvensen på cirka 30 procent de första sex åren efter det att screening startas. Därför kommer en verklig tioårsöverlevnad på 60 procent att redovisas som cirka 70 procent med den analys som Rehnqvist och medarbetare gör. Med denna justering ligger t ex Östergötland och Kopparberg, som startade screening 1978–1979, under riksgenomsnittet för tioårsöverlevnad.

Vidare har under det angivna tidsintervallet bara ett fåtal kvinnor hunnit få diagnosen med stöd av mammografihälsokontroll, eftersom den infördes under de senare åren av 1980-talet i de flesta landstingen. Dessutom sammanhänger fördelningen av tioårsöverlevnaden med såväl geografiska som demografiska faktorer; överlevnaden är bäst i storstäderna och i södra delen av landet. Slutligen påminner fördelningen anmärkningsvärt mycket om en normalfördelning och är måhända precis vad man kan vänta sig med hänsyn till den spontana variationen i antal dödsfall i bröstcancer och verklig prevalens av riskindivider i olika geografiska områden. Vi ser fram emot en grundlig analys av dessa aspekter.

Psykiskt tillstånd kan påverka överlevnaden

Rutqvist skriver i sin diskussion av placeboeffekten att den endast kan ha minimal inverkan på resultaten i de kliniska prövningarna, eftersom den primära variabeln i dessa studier är död i sjukdom. Tabár efterlyser dokumentation. Att en patients psykiska tillstånd kan påverka överlevnadstiden från diagnos till död vid svår sjukdom är allmänt accepterat, vilket medför att mortaliteten kan vara föremål för inflytande av placeboeffekten [7].

Sandelins medicinska kommentar i Läkartidningen 9/99 andas öppenhet

Författare

GÖRAN SJÖNELL
med dr, husläkare, Kvartersakauten Matteus, Stockholm

LARS STÅHLE
docent, överläkare, avdelningen för klinisk farmakologi, Huddinge sjukhus.

för fortsatt diskussion. Särskilt intressanta är andra aspekter än mortalitet, såsom livskvalitet och framgång i palliativ vård, vilket beskrivs i artikeln. Man kan bara beklaga att de kliniska prövningarna inte analyserade dessa viktiga aspekter av cancervården. Vår uppfattning är att kostnaden för mammografiscreening måste vägas mot intensifierad forskning kring bröstcancerns orsaker, biologi, riskfaktorer och farmakologi.

Vår slutsats kvarstår att det i statistiken inte kan påvisas en signifikant reduktion av mortaliteten i bröstcancer i Sverige ett decennium efter det att denna metod för tidig diagnostik introducerades. Informationen till de inbjudna kvinnorna är i många landsting undermålig, och de negativa sidorna av hälsokontrollen förtigs. Skadorna på tidigare friska kvinnor är omfattande som resultat av hälsokontrollen med mammografi. Informerat samtycke för deltagarna samt biverkningsregistrering borde införas. Det behövs en oberoende utvärdering av hälsokontrollerna med mammografi i Sverige.

Referenser

1. Prior P, Woodman CBJ, Wilson S, Threlfall AG. Reliability of underlying incidence rates for estimating the effect and efficiency of screening for breast cancer. J Med Screening 1996; 3: 119-22.
2. Lenner P, Jonsson H. Excess mortality from breast cancer in relation to mammography screening in northern Sweden. J Med Screening 1997; 4: 6-9.
3. Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods, eight edition. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 1989.
4. Socialstyrelsen. Hälsoundersökning med mammografi. SoS rapport 1998:17.
5. Vetenskap beprövad erfarenhet eller slentrian – gör vi rätt saker i sjukvården? Läkardagarna i Örebro 1997. Stockholm: Spris förlag, 1997: 273.
6. Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. Lancet 1998; 351: 1722-5.

Slutkommentar från Socialstyrelsen: Kvinnor – fortsätt gå på mammografi!

Ny analysgrupp skall tillsättas

Sjönells och Ståhles analyser av dödligheten i bröstcancer och effekterna av mammografiscreening i Läkartidningen 8/99 och deras replik ovan visar att de helt saknar insikt i hur epidemiologiska data kan användas och tolkas. Ytterligare ett problem är att de inte heller tar intryck av de starka invändningar som framförts [1-3].

En grundläggande förutsättning i epidemiologiska studier är att man väljer ut en studiegrupp som kan ha påverkats av den åtgärd man vill studera, dvs i detta fall mammografiscreening. Genom att studera bröstcancerdödligheten 1987–1996 tar Sjönell och Ståhle, som László Tabár [3] så riktigt påpekar, med en stor grupp kvinnor (49,2 procent vid en närmare analys) som fått sin bröstcancer diagnostiserad innan screeningen startade. Bara detta metodologiska missgrepp gör att studien blir oanvändbar för att besvara frågan om mammografins effekter. Att Sjönell och Ståhle inte heller tar hänsyn till att incidensen i bröstcancer påverkar dödligheten och att de utan några argument eller belägg gör antaganden om att dödlighetstrenden skall fortsätta som hittills gör analysen än mer tveksam. De kan inte heller särskilja effekterna av den organiserade screeningen från övrig mammografiverksamhet. I ett randomiserat kontrollerat försök kan man se effekter efter fem till sju år, men i en okontrollerad studie som denna krävs långa uppföljningstider eftersom bröstcancerns naturalförlopp är så långt [2].

Dessutom blir tolkningen svår på grund av att många andra faktorer än mammografin kan påverka dödlighetsutvecklingen, speciellt på lång sikt. Enigheten i kritiken är total och ingen internationell vetenskaplig tidskrift med noggrann referentbedömning och kvalitetskrav skulle acceptera sådana artiklar. Det mest förvånansvärda är emellertid att Sjönell och Ståhle inte tar åt sig ett uns av kritiken, inte ett enda medgivande om metodologiska brister.

Avbokningar från mammografi

Det är sällan en artikel på så lösa grunder skapar så stor massmedial uppmärksamhet. I hälso- och sjukvården behöver vi en öppen debatt om olika metoders effektivitet, men i detta fall kan tyvärr konsekvenserna bli mycket allvarliga. Flera mammograficentra har märkt att kvinnor avbokat sina tider till mammografi som en följd av Sjönell och Ståhles artikel. Om de preliminära siffror på avbokningar som överläkare Gunilla Svane från Karolinska sjukhuset redovisat håller i sig långsiktigt skulle mellan 50 och 100 kvinnor dö i förtid per år på grund av att deras bröstcancer inte upptäckts i tid genom mammografin. Detta är en etisk fråga som både Sjönell och Ståhle samt massmedierna borde beaktat.

Grupp tillsätts för ny analys

Frågan om att följa upp effekterna av mammografiscreeningen när den nu börjat införas i stor skala är viktig, och Socialstyrelsen avser att tillsätta en grupp som närmare skall analysera effekterna. Analyserna måste då göras med betydligt större krav på vetenskaplighet än vad som varit fallet i Sjönells och Ståhles artiklar. Det finns dock ingen anledning att i dagsläget ändra rekommendationerna om mammografiscreening. Få metoder i sjukvården har utvärderats så noggrant i flera välkontrollerade studier som mammografiscreening och få har visat så goda effekter.

Måns Rosén, professor
Nina Rehnqvist, överdirektör
Magnus Stenbeck, docent
samtliga Socialstyrelsen, Stockholm

Referenser

1. Rehnqvist N, Rosén M, Karlberg I. Analys av dödligheten kräver helt annan metodik. Läkartidningen 1999; 96: 1050-1.
2. Rutqvist LE. Naturalförloppet, grova metoder ledde till felkalkyl om bröstcancer. Läkartidningen 1999; 96: 1210-1.
3. Tabár L. Mammografiscreeningens effekt kan inte bedömas med felaktigt underlag. Läkartidningen 1999; 96: 1763-4.